

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE ^{N°} 1007
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard, Edouard, Marie VALOGNES

Né le 20 Juin 1929, à CHERBOURG (Manche)

présentée et soutenue publiquement le

LA CONTRIBUTION FRANÇAISE
AU PROBLEME DU FACTEUR ALIMENTAIRE
DANS L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir - Delavigne
PARIS - VI^e

1960



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Bernard, Edouard, Marie VALOGNES

Né le 20 juin 1929

à Cherbourg (Manche)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

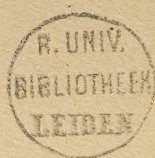
LA CONTRIBUTION FRANÇAISE
AU PROBLEME DU FACTEUR ALIMENTAIRE
DANS L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE

--

Président : Monsieur L. de GENNES
(Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1960.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROcq (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
ASSESEUR	Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANCON (L)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques obstétricales	(Port-Royal N...
	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C) (COUINAUD (C) (OLIVIER (G) (GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. (BUSSER (F) (GOUYGOU (Ch) (ORCEL (L) (PAILLAS (J) (VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch. (BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (TOURNIER (P) (DESGREZ (P) pr.s.ch. (POLONOVSKI (J) m.conf. (SCHAPIRA (G) m.conf. (BOURLIERE (F) n.conf. (DENOIX (P) (MATHE (G) (DUPERRAT (B) (LEDOUX-LEBARD (G) (TUCHMANN-DUPLESSIS (H) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J)
Anatomie pathologique	
Anesthésiologie	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Biologie médicale	
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-radiologie	
Embryologie	
Hématologie	
Histologie	

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.pers.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	KREIS (E)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
Clini- que chirg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (P)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
Clini- que médi- cale	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
 Biochimie médicale ETTORI (J) pr.à t.pers
 Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M.le Dr HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

En témoignage de mon
affection et de ma
reconnaissance.

A mon Oncle,

le Docteur Pierre LANGEARD

Qui guida mes premiers pas
dans mes études médicales.

A ma Femme et à mes Enfants,

Avec toute ma tendresse.

A mes Frères, François et Jean

Avec mes très affectueux
sentiments.

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de l'Ecole de Médecine
de Caen,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Rennes,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les membres de
mon Jury de Thèse.

LA CONTRIBUTION FRANÇAISE
AU PROBLEME DU FACTEUR ALIMENTAIRE
DANS L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE

- :-

- I -

INTRODUCTION

-:-

En quelques années, le problème du métabolisme des acides gras en physiologie normale et pathologique humaine a suscité de très nombreuses recherches, les unes expérimentales, les autres biochimiques, d'autres enfin cliniques.

La responsabilité du cholestérol avait été mise en cause, cela dès les travaux de MACHE-BOEUF, vers 1930, puis elle a été reprise par les auteurs anglo-saxons, en particulier depuis la fin de la dernière guerre, et très vite le problème a débordé le cadre de la biochimie pour venir occuper l'opinion publique et, faut-il le dire, intéresser des organismes commerciaux, qui, partant de travaux scientifiques, lançaient sur le marché des graisses alimentaires susceptibles, selon eux, d'éviter ou même de faire régresser les manifestations anatomocliniques de l'athérosclérose.

Car les raisons mêmes de ces recherches, ce fut l'augmentation en flèche des cas d'athérosclérose sous ses diverses formes cliniques, et en particulier des affections coronariennes. Il fallait trouver en effet une cause à la multiplication de ces cas qui prenaient rapidement la forme d'un véritable fléau social. Cette cause ne pouvait être que générale, et appartenir aux conditions de vie moderne, plus particulièrement à l'alimentation.

Il eut été très satisfaisant pour l'esprit, aussi bien pour l'homme de science que pour l'homme de la rue, de pouvoir admettre qu'à un régime alimentaire riche en graisses correspond une hypercholestérolémie, et que celle-ci, à son tour, se présente comme responsable d'affections telles que l'hypertension artérielle essentielle, l'artériosclérose, les néphropathies, enfin les affections cardiovasculaires, en particulier les coronarites, les thromboses coronariennes et l'infarctus du myocarde, sans parler des syndromes angi-neux.

Certaines Ecoles n'ont pas hésité à soutenir à fond cette proposition simplifiée; des firmes commerciales l'ont utilisée pour détourner les consommateurs des graisses animales au profit des graisses végétales. Non seulement celles-ci ont été considérées comme susceptibles de mettre à l'abri des accidents athéroscléreux, mais même comme capables de les faire régresser ou de les éviter si ces graisses végétales étaient associées aux graisses animales...

A cette affirmation les cliniciens et biochimistes français ont répondu par des recherches, des faits, des conclusions. Le vieux continent a toujours joué le rôle de modérateur dans des prises de position trop hâtives, trop absolues. Cette fois encore, les auteurs européens et plus particulièrement français ont apporté au problème une contribution que nous nous proposons d'exposer ici. Et si toutes les obscurités de la question du métabolisme lipidique, normal et pathologique, de ses causes et de ses effets, ne sont pas encore toutes dissipées, du moins nos auteurs font-ils aujourd'hui la part des exagérations et des faits non contrôlés, pour retenir les

notions positives que tout clinicien doit connaître et utiliser.

Le problème offre un autre aspect du plus haut intérêt : la sclérose vasculaire a longtemps été considérée comme l'expression inéluctable de la sénescence, ce terme étant pris dans son sens plus physiopathologiques que chronologique. Le vieil adage "on a l'âge de ses artères" n'exprimait pas autre chose. Mais si vraiment on pouvait établir la réalité d'un facteur exogène responsable pour tout ou partie, de cette sclérose artérielle et de ses conséquences anatomocliniques, on se trouverait dans une position avantageuse pour l'éviter, la ralentir, la faire régresser peut-être.

Toutes ces considérations, parties d'hypothèses, ont donné lieu à maintes recherches expérimentales et cliniques, qui à vrai dire n'autorisent pas encore de conclusions très nettes. Quand ce ne serait que pour leur caractère provisoire ou même négatif, elles méritent cependant d'être connues.

o

En France, M. MACHEBOEUF, dès 1929, entreprenait des recherches sur les phospho-amino lipides et les stéroïdes sériques et plasmatiques. Mais ce n'est vraiment que ces dernières années que le problème a été posé d'un rapport entre le métabolisme lipidique et les manifestations anatomocliniques d'athérosclérose. En 1951, Y. BOUVRAIN et ses collaborateurs ont entrepris une mise au point de travaux antérieurement publiés sur le métabolisme du cholestérol et l'athérome. Ils ont rappelé que longtemps on pensait que l'athérosclérose était la conséquence obligatoire de l'âge

et que rien ne pouvait en entraver l'inexorable développement. La fréquence, l'importance de la maladie augmentent avec les années, mais des sujets très âgés peuvent présenter un système artériel indemne, alors que des lésions scléreuses ont pu être trouvées chez des sujets jeunes. Il y a donc des facteurs individuels, en particulier liés au sexe (masculin), à certains états pathologiques (diabète, xanthomatose, myxoedème). On est ainsi arrivé à la notion d'un trouble métabolique d'évolution plus ou moins lente, à l'origine de l'athérosclérose. Si les éléments responsables du trouble métabolique demeurent imprécisés, du moins la responsabilité des lipides, et plus particulièrement du cholestérol, dont le métabolisme semble bien perturbé dans tous les cas d'athérosclérose, s'est affirmée bientôt, indiscutée. Des faits expérimentaux débutant avec le siècle (NITSCHKOV, 1913) montraient la possibilité d'obtenir un athérome expérimental chez le Lapin dont le régime comportait de fortes quantités de cholestérol. Mais STEINER, en 1938, obtenait une athérosclérose généralisée chez le Chien, omnivore, mais seulement lorsque le cholestérol de la ration a été précédé d'un anti-thyroïdien, le thiouracil. Des facteurs endocriniens (diéthylstilboestrol, CHAIKOFF) paraissent être eux aussi sclérogènes. Pourtant, on devait rapidement admettre qu'un trouble du métabolisme du cholestérol était à l'origine de l'artériosclérose et de ses manifestations. Quant à la physiopathologie de cette accumulation de cholestérol au niveau de la paroi artérielle, elle n'était expliquée que par des hypothèses : pénétration par imbibition de la paroi artérielle selon ASCHOFF, charge en cholestérol des macrophages provenant du tissu réticulo-endothélial, pour LEARY, hémorragies intramurales par rupture des capillaires de l'intima pour WINTER, NITZ,

THOMAS et LECOMTE, etc. La plupart des auteurs s'accordèrent cependant sur le caractère primitif d'une perturbation du cholestérol dans le sang, hypercholestérolémie, ou diminution de la solubilité du cholestérol par les modifications d'autres substances sanguines.

En 1951, Y. BOUVRAIN concluait que :
"Si le trouble du métabolisme du cholestérol est loin de résumer à lui seul la pathogénie de l'athérome, il constitue certainement un maillon important dans une chaîne dont nous entrevoyons à peine les autres éléments. C'est là une raison suffisante pour rechercher tous les moyens de remédier à cette perturbation".

En 1952, L. TIXIER étudiait la signification de la cholestérolémie et les "Journées du Cholestérol", tenues à Vittel en 1952 résumaient toutes les connaissances du moment sur la question. A. LEMAIRE, J. et J. LOEPER devaient en particulier apporter des notions nouvelles. GOFMAN dont les travaux avaient déjà été publiés largement outre-Atlantique, montrait au Centenaire de Vittel, en 1954, ce que les troubles métaboliques du transport des graisses pouvaient signifier dans la pathogénie de l'athérosclérose. LEMAIRE et LOEPER, à cette même réunion, décrivaient les tests humoraux de lyse et de précipitation dans l'arthritisme, "maladie précipitante" (LOEPER 1927). BROUSTET qui définissait l'athérosclérose comme étant constituée essentiellement par un dépôt cholestérolé dans la paroi artérielle ; indiquait que le foie est le siège principal de la synthèse du cholestérol plasmatique, que la cholestérolémie est trop inconstante pour renseigner seule sur le taux du cholestérol tissulaire, et qu'elle n'est pas toujours en rapport avec l'alimentation. Enfin, BROUSTET avançait une notion essentielle, à savoir que :

"Plus que d'hypercholestérolémie, il s'agit de dyscolloïdité du plasma, liée à un état physico-chimique particulier des particules lipido-protidiques, vecteurs de cholestérol. Il semblerait que dans l'athérosclérose, il manque un facteur dont le rôle est de transformer les macromolécules Sf 10-30 en molécules plus petites Sf 2-6, principe actif dont la formation serait sous la dépendance de l'héparine et qui sédirait dans la fraction globulinique du sérum".

LEMAIRE et COTTET, en 1956, précisaient le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine tandis que BEAUMONT et collaborateurs à la lumière de huit observations, montraient le rôle de l'hyperlipémie primitive dans l'athérosclérose. TAYEAU, en 1957, étudiait l'état et le rôle du cholestérol circulant, LOEPER et J. LOEPER les modifications chimiques du tissu artériel dans l'athérosclérose. LEMAIRE et ses collaborateurs recherchent dans la stabilité du cholestérol sérique des perturbations responsables de l'athérosclérose (1958) J.L. de GENNES en 1958 fait une revue des problèmes biologiques posés par la genèse de l'athérome, BEAUMONT revient sur les hyperlipémies des athéroscléreux. De 1959 date une étude critique des relations entre hypercholestérolémie et athérosclérose, par PIERI et WAHL. Cette même année 1959 voit encore paraître les travaux de M. PASCAUD sur les phospholipides, de LE BRETON et FERRET sur les acides gras indispensables et essentiels, J. de BRUX tente d'établir une classification des manifestations de l'athérosclérose dont la nature, maladie ou syndrome, est discutée.

L. de GENNES et ses collaborateurs entreprennent en 1959 et 1960 une étude directe des graisses alimentaires, végétales et ani-

males, et de leur retentissement éventuel sur l'équilibre lipoprotidique en clinique humaine.

Nous n'avons donc cité que les travaux français, et mentionné seulement les recherches fondamentales de GOFMAN ; ils nous permettront d'envisager les divers aspects de la question :

- d'abord de préciser le syndrome anatomo-clinique de l'athérosclérose humaine,

- ensuite, d'envisager le syndrome biochimique qui l'accompagne ; enfin, de faire dans la mesure du possible, la part du facteur alimentaire dans ces manifestations de l'athérosclérose humaine.

- II -

LE SYNDROME ANATOMOCLINIQUE
DE L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE

-:-

J. de BRUX posait récemment la question : l'athérosclérose est-elle une maladie, ou un syndrome ? Primitivement, la première explication avait été retenue : maladie inéluctable, liée pour certains au vieillissement de l'organisme, mais débutant, pour d'autres, dès la naissance. Mais si on adopte la troisième définition, perturbation de l'équilibre des lipides du sang, en particulier surcharge de cholestérol, responsable majeur et peut-être unique des lésions on arrive à la notion de syndrome, ce déséquilibre pouvant reconnaître des causes diverses.

De fait, c'est la lésion histologique vasculaire qui relie par sa constance et son identité, des états pathologiques fort divers :

de BRUX définit l'athérosclérose comme une association variable de remaniements de l'intima des artères, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de tissu fibreux, avec modifications de la média. Donc définition purement morphologique, à laquelle s'ajoute une description histologique :

pellicule d'aspect fibrineux fixé à la

surface de l'intima ou recouverte d'un endothélium,

- substance fixant les colorants métachromatiques (donc complexes glucidiques) qui augmente l'épaisseur de l'intima,

- dépôts lipidiques extra- ou intra-cellulaires (cellules xanthômateuses), sous forme de gouttelettes de diamètre variable,

- fibroplasie limitée à la partie sous-endothéliale de l'intima, sous forme de mucopolysaccharides, avec augmentation du réseau de réticuline, présence de fibres collagènes, ou hyalinisation,

- calcification, en granules fins ou grossiers,

- cristaux de cholestérol dans une substance glucoprotéique amorphe finement granuleuse,

- modifications de la média, avec rupture des fibres élastiques, désintégration des fibres musculaires lisses, accumulation ou altération des muco-protéines, infiltration lipidique et infiltration cellulaire autour du vasa vasorum,

- vascularisation, raptus hémorragiques, rupture, ulcération de la plaque, thromboses,

Histophysiologie vasculaire évoluant depuis la naissance, intervention de facteurs dynamiques dans la genèse des lésions, sont actuellement invoquées dans les deux processus :

L'athérosclérose essentielle, phénomène dit "paraphysiologique" réversible au début, et dans laquelle la paroi artérielle n'est que peu lésée ;

Le syndrome athéroscléreux ou athérosclérose-maladie, phénomène pathologique paraissant primitif, et qui peut reconnaître deux variétés évolutives différentes :

- une athérosclérose de long cours, véritable maladie chronique, pouvant connaître des pauses, des phases de régression partielle temporaire, et se superposant en somme à l'athérosclérose dite essentielle,

- l'athérosclérose d'évolution rapide et inexorable, irréversible.

Peut-être qu'à leurs débuts, les lésions diffèrent suivant les formes, mais à la période d'état elles ne présentent plus aucune différence, du point de vue histophysiologique en particulier, avec mêmes altérations artérielles et artériolaires, mêmes localisations sur l'arbre artériel, mêmes retentissements organiques et fonctionnels.

On se rapproche de la réalité des faits observés si l'on accepte de considérer qu'il existe non pas une, mais des athéroscléroses, relevant de troubles métaboliques non pas univoques, mais complexes liés à des facteurs divers.

Après avoir considéré l'athérosclérose comme une lésion primitive siégeant dans l'intima, sous forme d'un épaissement gélatineux (VIRCHOW) les chercheurs admettent avec SCHULTZ, en 1922, que la lésion de base de l'athérosclérose est l'altération mucoïde de l'intima, alors que deux ans plus tard, ASCHOFF décrit des lipides au niveau des zones de dégénérescence, l'importance des graisses alimentaires n'étant pas la cause de l'athérome, mais influençant les caractères des plaques présentant ou non des dépôts lipidiques.

ANITSCHKOW a fait piétiner le problème en lui donnant pour solution le rôle presque exclusif des lipides ; pourtant tous les auteurs peuvent après lui provoquer des lésions d'athérosclérose chez l'animal, soumis à un régime riche en cholestérol ; mais les résultats obtenus ne sont pas totalement superposables à l'homme.

DUGUID partant de travaux anciens (ROKITANSKI, 1846) pense que l'athérosclérose peut provenir de l'organisation d'un thrombus mural, dans lequel des lipophages ne jouent aucun rôle, mais y sont inclus par rajustement de l'endothélium. ASTRUP entre 1952 et 1958 montre qu'un équilibre dynamique existe entre le dépôt de fibrine et la fibrinolyse au niveau de la paroi artérielle : le déséquilibre déterminerait la formation de l'athérome ce qui revient à admettre la théorie ancienne du dépôt sur les parois artérielles, de substances d'origine sanguine.

L'histophysiologie nous enseigne que l'intima artérielle qui, à la naissance, n'est formée que d'une couche simple de cellules plates en contact avec la musculuse et, très vulnérable, est également dotée d'une grande capacité de régénération. La perméabilité de l'endothélium varie avec l'âge et avec certaines zones vis-à-vis des molécules lipoprotidiques. Une phagocytose passive interviendrait dans le mécanisme de fixation primitive des lipides dans l'artère. Dans l'intima artérielle enfin, il y aurait sécrétion spontanée (ou provoquée) d'une substance héparinoïde ou d'une fibrinolysine ; moins il y aurait de ces héparinocytes, plus le segment artériel considéré serait exposé à l'athérome. Mais l'intima connaît rapidement un épaissement progressif de la naissance à l'adolescence.

Dans l'athérosclérose essentielle, l'étude histologique des plaques montre une substance gélatineuse, une sclérose, mais sans dépôts lipidiques. Pour de BRUX : dans l'athérosclérose essentielle on se trouve devant l'exagération du processus normal sous l'influence de facteurs hémodynamiques : ce n'est donc que l'accélération d'un phénomène physiologique.

Dans l'athérosclérose-maladie, par contre, la plaque d'athérome se constitue du point de vue de son histogénèse par :

- une précipitation de substances glycoprotidiques, film qui est rapidement recouvert par l'endothélium de voisinage,

- cette substance est donc incorporée à l'intima, devient elle-même intima. Les glycoprotéines vont se transformer en hyaline, avec apparition de fibres de réticuline, puis fibres de collagène, voire fibres élastiques,

- des dépôts lipidiques se libèrent de cette substance sous forme de gouttelettes de diamètre variable, extra- ou intra-cellulaire,

- une seconde pellicule s'ajoutera à la première, s'aplatira ; les éléments pourront prendre un caractère macrophagique, lipophagique, pour absorber les gouttelettes lipidiques qui se dégagent du dépôt supérieur récemment formé ; si la graisse est peu importante, ces éléments se transformeront en fibroblastes.

Le dépôt ainsi constitué représente un obstacle au courant sanguin, ce qui à son tour favorise la formation d'une nouvelle couche, et progressivement la plaque d'athérome s'est constituée. C'est donc par une accélération,

une intensification d'un processus physiologique que l'athérosclérose-maladie se distingue de l'athérosclérose essentielle. Dans le diabète, la formation de l'athérosclérose est encore accélérée, par suite du déséquilibre moléculaire qui existe dans cette affection.

En effet, les conditions sont encore aggravées par le fait qu'au déséquilibre lipidique s'ajoute un déséquilibre glucidique.

En clinique, par conséquent on doit distinguer :

- les formes lentement progressives de l'athérosclérose de l'adulte âgé, qui sont de loin les plus fréquentes. Elles se superposent au ralentissement des échanges qui accompagne la sénescence, puisqu'on ne trouve pas d'autres causes, on fait intervenir cette dernière,
- l'athérosclérose du diabète, mal équilibré est également fréquente,
- dans l'hypertension artérielle dite banale, l'athérosclérose est à l'origine des accidents graves, cérébraux en particulier,
- enfin, dans certains myxoedèmes, éventuellement beaucoup plus rare d'ailleurs, l'athérosclérose est à l'origine de complications.

Les dérèglements endocriniens ou nutritionnels sont susceptibles de s'accompagner (de donner lieu, en quelque sorte) d'athérosclérose, conséquence de déséquilibre nutritif par exemple s'il existe un hypercorticisme, comme dans le syndrome de Cushing ou dans l'hypertension maligne de forme corticosurrénalienne.

Dans la néphrose lipoïdique, dans les syndromes néphro-néphritiques, la notion d'âge intervient moins directement, le déséquilibre nutritionnel est évident ; enfin dans les xanthomatoses à hypercholestérolémie, les dépôts athéromateux ne sont pas rares au niveau de l'arbre artériel.

- III -

LE SYNDROME BIOCHIMIQUE
DE L'ATHEROSCLEROSE HUMAINE

-:-

Si ces dernières années, on admet que le métabolisme lipidique est perturbé chez les athéroscléreux, en réalité les faits sont inconstants et le rôle des lipides sériques dans la genèse de l'athérome artériel reste mal défini, biologiquement parlant.

De très nombreuses recherches ont été consacrées au métabolisme du cholestérol, cet alcool polycyclique à noyau pentanphénanthrène, constituant normal de la cellule, présent dans tous les tissus, et dont le rôle sous la forme estérifiée, est le transport des acides gras.

Le cholestérol présent dans l'organisme provient de l'apport externe de cholestérol surtout libre présent dans les aliments d'origine animale ; une partie cependant, faible, est d'origine synthétique, endogène, synthèse qu'on situe dans le foie à partir de l'acide acétique comme précurseur. Le cholestérol n'est pas excrété dans l'urine mais par un circuit endogène il est absorbé dans le grêle par les conduits chylifères, il passe ensuite dans la circulation sanguine, dans le foie et la bile, est excrété dans l'intestin où il est réabsorbé, avec un cycle entérohépatique ininterrompu. Le foie est le véritable réservoir du cholestérol ; l'élimination

intestinale est de 70 cg par jour chez l'homme environ.

Le cholestérol est présent dans le sang dans des proportions variant entre 1,50 g et 1,80 g par litre pour le cholestérol total, 1,20 g pour la partie estérifiée, surtout présente dans le plasma. La cholestérolémie est constante depuis l'âge de deux mois et jusqu'à la vieillesse. Seuls les états pathologiques la modifient. Un repas contenant du cholestérol, des graisses animales, élève la cholestérolémie, élévation faible, temporaire se situant deux à six heures après la prise des aliments.

Mais cette explication primitive et simple de la cholestérolémie s'est modifiée avec une amélioration des techniques de dosage. On parle aujourd'hui non plus seulement de la cholestérine, mais des lipides sériques et des bêta-lipoprotéines, et cliniquement d'hyperlipémies.

L'hyperlipémie peut être primitive, essentielle, et BEAUMONT a recherché les rapports entre hyperlipémie et athérosclérose en partant de huit cas d'hyperlipémie primitive chez des sujets exempts de diabète et de myxoedème. Sept de ces huit malades ont présenté les manifestations cliniques de l'athérome : angor avec ou sans infarctus du myocarde, claudication intermittente. Chez deux de ces malades, existait le syndrome biologique de l'hypercholestérolémie, ou xanthomes tendineux rebelles au régime, au traitement médical, héparine comprise. Dans les six autres cas, il s'agissait d'hyperlipémies essentielles, portant sur les graisses neutres, répondant au régime pauvre en graisses, à l'héparine ; d'où l'intérêt chez les athéroscléreux de la recherche systématique de l'hyperlipémie, dans ses formes frustes non décelables par le dosage du chole-

stérol : le dosage portera sur les lipides totaux ou les graisses neutres et on y ajoutera le lipidogramme par électrophorèse sur papier, peut-être même les épreuves de tolérance aux graisses ou à la vitamine A.

BROUSTET a lui aussi fait le procès de la cholestérolémie, trop inconstante dans l'athérosclérose pour renseigner à elle seule sur le taux de cholestérol tissulaire et qui n'est pas toujours en rapport avec l'alimentation. Plus que d'hypercholestérolémie, c'est de dyscolloïdité du plasma qu'il s'agit, par un état physico-chimique particulier des molécules lipido-protidiques vecteurs de cholestérol.

LEMAIRE et COTTET cherchant à préciser le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine, étudient :

la cholestérolémie, qui chez les sujets normaux présente une grande dispersion de taux mais qui est très constante chez un individu donné. Mais dans l'athérosclérose, on constate de grandes variations au cours des dosages répétés chez un même malade. Chez les coronariens, la cholestérolémie moyenne est plus élevée que chez les sujets indemnes à âge égal et de même sexe.

Dans l'infarctus, on trouve des moyennes de 3,06 g p.1000, dans l'angine de poitrine, 3,11 ; chez des athéromateux, une moyenne de 3,10 alors que chez le sujet normal, le chiffre moyen est de 2,39 au-dessus de 40 ans. La cholestérolémie est donc dans l'ensemble plus élevée chez les athéroscléreux, mais avec de grandes dispersions autour du chiffre moyen, ce qui enlève de la signification à cet indice biologique. "La cholestérolémie n'est pas un signe absolu d'athérosclérose,

puisque un chiffre normal ne permet pas d'éliminer l'athérosclérose ; mais à l'inverse, l'hypercholestérolémie est en faveur de l'atteinte vasculaire (LEMAIRE).

La lipidémie totale est également plus élevée chez les athéroscléreux ; chez le normal, elle se situe entre 4 et 8,4 g pour 1000 ; dans l'infarctus, LEMAIRE la trouve entre 5,5 et 13,5 g p.1000, avec une moyenne de 8,7 dans l'angine de poitrine cette moyenne est de 9,8 g pour 1000 et dans l'athérosclérose de 7,9 p.1000 : "La lipidémie est en moyenne significativement plus élevée chez les athéroscléreux ; sa mesure peut donc contribuer au diagnostic d'athérosclérose, au moins autant que la cholestérolémie".

L'étude récente de la lipoprotéïnémie, avec détermination du rapport entre fraction bêta et fraction alpha, et ultracentrifugation de flottation, montre dans l'athérosclérose des modifications constantes indépendantes de la cholestérolémie. L'électrophorèse sur papier complète ce type d'examen de la lipoprotéïnémie. Dans l'athérosclérose, on trouve ainsi une augmentation de la fraction bêta totale, constatée avec les trois méthodes d'exploration des lipoprotéines.

La réaction de Kunkel au phénol permet de doser les lipides exprimés alors en degrés Vernes : le nombre des degrés Vernes est plus élevé chez l'athéroscléreux que chez le normal, c'est donc encore un examen à ajouter au diagnostic d'athérosclérose.

La détermination du pouvoir cholestérolytique sanguin (LOEPER 1928) si elle est négative chez un sujet jeune, est en faveur de l'athérome. Les anomalies protéiniques dans l'athérosclérose concernent une diminution de l'al-

bumine et une agumentation des globulines bêta.

On peut donc parler de syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine, d'ailleurs superposable au syndrome de la forme expérimentale, chez l'animal :

- hypercholestérolémie,
- hyperlipidémie,
- augmentation de la réaction de Kunkel au phénol,
- augmentation des lipoprotéines et des globulines bêta,
- diminution des lipoprotéines alpha avec augmentation du cholestérol au niveau des bêta,
- augmentation du rapport
cholestérol
phospholipides

Mais dans certaines athéroscléroses indiscutables, la cholestérolémie peut être normale, et inversement, chez des sujets en apparence bien portants, la lipidémie est anormalement élevée, cependant moins que chez les athéroscléreux, alors que la cholestérolémie est identique chez les deux groupes de sujets. La cholestérolémie égale, normale ou augmentée, la lipoprotéine alpha est inférieure au taux normal chez les sujets atteints d'infarctus, d'angor, d'athéromes.

Devant ces incertitudes, LEMAIRE, COTTET et LOEPER ont proposé de rechercher la stabilité du cholestérol sérique dans l'athérosclérose. Avec une technique personnelle, ces auteurs arrivent à évaluer la force des liaisons protido-cholestérolées. Le taux d'extractibilité est plus élevé sur le sérum d'athéroscléreux que sur celui des sujets normaux.

Les résultats de ces diverses explorations

montrent que l'élévation des lipoprotéines bêta, l'augmentation du cholestérol total, sont importantes dans l'éclosion des complications artérielles du type athéroscléreux, cet encombrement cholestérolipidique constaté fait prévoir l'existence ou le développement de lésions athéromateuses. Mais il reste à préciser les causes premières de cet encombrement ; le rôle pathogène de l'apport alimentaire du cholestérol, autrefois considéré comme décisif, est aujourd'hui remis en question, au profit d'un excès calorique des rations surtout en ce qui concerne les lipides et les glucides (qui se transforment plus facilement en cholestérol que les protéines). Méfaits des graisses animales, de l'excès des huiles végétales déshydrogénées, provoquées d'acides gras désaturés, mais aussi causes locales des dépôts endartériels, tels sont les facteurs actuellement retenus, ou discutés.

Ajoutons enfin que :

- la maladie athéromateuse coïncide avec la tendance thrombo-embolique, toutes deux disparaissant en période de famine (KEYS),
- les origines, les destinées du cholestérol ne paraissent pas donner une réponse au problème des conditions de stabilité des équilibres cholestéro-lipidiques.

Devant ces incertitudes, voyons comment se comporte la ration lipidique avec ses caractères quantitatifs et qualitatifs.

- IV -

LE FACTEUR ALIMENTAIRE

-:-

On ne saurait incriminer directement le cholestérol présent dans les aliments ingérés en partant de la création expérimentale d'athérosclérose chez l'animal ingérant de fortes quantités de cholestérol : les conditions diffèrent totalement de celles de la clinique humaine.

Les quantités de cholestérol ingérées même dans une alimentation riche, déséquilibrée, restent sans doute insuffisantes pour faire monter la lipidémie chez un sujet bien portant.

On a donc fait intervenir :

- la responsabilité de certaines graisses susceptibles d'être transformées dans l'organisme en cholestérol,

- des prédispositions générales, individuelles, perturbant le métabolisme d'une ration lipidique qui serait inoffensive pour un sujet sain,

- enfin, des prédispositions locales, endovasculaires, à la constitution de plaques d'athérome.

En ce qui concerne le facteur alimentaire qui, si sa responsabilité pouvait être prouvée faciliterait grandement la prévention et le

traitement de l'athérosclérose, on a voulu surtout distinguer entre graisses animales, nocives, et graisses végétales, bien tolérées.

Il semble que ce soit surtout les auteurs anglo-saxons qui aient lancé un cri d'alarme concernant le rôle nocif des graisses animales dans la pathogénie de l'athérosclérose, maladie il est vrai extrêmement répandue et grave en Amérique. Mais ces recherches scientifiques s'étaient rapidement assorties de campagnes publicitaires tapageuses en faveur de telle ou telle huile, et l'on comprend la prudente réserve avec laquelle les auteurs français avaient accueilli ces résultats.

De GENNES et ses collaborateurs ont entrepris des recherches expérimentales chez le Lapin, et ont abouti à la conclusion, confirmée ensuite par STEINER que les huiles insaturées n'ont pas eu d'action préventive sur l'hypercholestérolémie, sur les lésions athéromateuses des animaux soumis à une alimentation riche en cholestérol.

Mais on sait combien il est difficile de transposer les résultats expérimentaux à la maladie humaine, dont l'artériosclérose provoquée chez l'animal n'est qu'une caricature (G. MANN). C'est pourquoi L. de GENNES et ses collaborateurs ont fait porter leurs essais non plus sur l'animal, mais sur l'homme, en utilisant des athéroscléreux à qui ils firent ingérer diverses catégories d'huiles alimentaires. Avant de publier leurs résultats, ces auteurs ont fait quelques réserves sur le parallélisme anatomoclinique, entre les manifestations d'athérosclérose, infarctus, angor, et constatation anatomique de plaques d'athérome. De même, le parallélisme entre le syndrome biochimique et la clinique dans l'athérosclérose humaine reste discutable, nous l'a-

vons mentionné plus haut : "la plupart des scléreux sont des dyslipidiques, au sens large du mot, mais tous les dyslipidiques ne feront pas d'accidents coronariens ni vasculaires" (L. de GENNES).

Rappelons rapidement les expériences de de GENNES chez 28 athéroscléreux, ayant présenté cliniquement une artérite des membres inférieurs, ou une ischémie myocardique, ou des accidents vasculaires cérébraux, un infarctus, etc... et chez qui ces accidents artériels coïncidaient avec un déséquilibre lipidoprotéinique :

- cholestérolémie élevée,
- test de Kunkel au phénol entre 69 et 380 Unités Meunier,
- taux variables de phospholipides mais rapport cholestérol/phospholipides toujours supérieur à l'unité,
- augmentation des lipides totaux.

Ces stigmates biochimiques ont été établis pendant une période d'observation simple, témoin, prolongée pendant six semaines ; puis pendant six semaines, ces sujets ont ingéré des huiles alimentaires de composition diverses :

- soit l'huile jaune, composée de 85 parties d'huile d'arachide provenant pour $\frac{2}{3}$ d'huile de pression, $\frac{1}{3}$ d'huile d'extraction par solvant ; 8 parties d'huile de maïs, 7 parties d'huile de palme. Cette composition est à peu près celle des huiles alimentaires commerciales dites d'arachide;

- soit l'huile rouge, composée de 80 parties d'huile de germes de maïs, 10 parties d'huile de tournesol et 10 parties d'huile de soja : ce que l'on appelle huiles insaturées utilisées dans un but thérapeutique.

Ni le malade, ni les observateurs ne connaissaient la composition des huiles et leur nature. A un régime alimentaire non modifié, les malades ont été priés d'ajouter deux litres d'huile à consommer en six semaines, soit 50 cc d'huile par jour. L'apport lipidique animal n'a pas été modifié pendant ce temps, le beurre a été autorisé. Au total, 62 périodes de six semaines tant expérimentales que témoins, ont été ainsi suivies, elles se sont étalées sur une année, connaissant par conséquent toutes les fluctuations saisonnières du régime alimentaire. Les dosages effectués en période témoin, puis après ingestion de l'une ou l'autre huile, n'ont pas permis de constater de variations statistiquement significatives pour les différentes constantes lipidiques ou lipidoprotéiniques considérées.

De GENNES et ses collaborateurs ont alors replacé leurs résultats parmi ceux qui ont été publiés dans la littérature en particulier américaine. Ces travaux font apparaître un évident parallélisme entre la richesse des populations du globe et la fréquence de l'athérosclérose ou plus exactement, de l'hypercholestérolémie, ce qui est différent.

Cependant, une conclusion s'impose : la mortalité par maladie coronarienne est liée statistiquement au pourcentage du régime en graisses saturées, au pourcentage de calories lipidiques et au pourcentage de protéines animales. Nous avons vu par ailleurs qu'entre la proportion des graisses alimentaires du régime et le taux de la cholestérolémie, certains auteurs admettaient une corrélation, alors que d'autres la rejettent. Pourtant, les chaînes d'acides gras jouent un rôle fondamental dans la formation des chaînes dicarbonées, base de la synthèse endogène du

cholestérol : il y a donc une différence fondamentale d'utilisation entre les graisses animales et les graisses végétales.

On a alors admis que les graisses en général réténissaient sur le taux de la cholestérolémie, mais sans distinguer encore entre la nature animale et la nature végétale des huiles alimentaires. Progressivement, cependant, on est arrivé à envisager le remplacement des graisses animales par les graisses végétales ; cette substitution, selon BOYER, les graisses végétales comportant 70 p.100 d'acide linoléique, entraîne une chute de cholestérolémie de 2,50 à 2,18 en six semaines, et atteignant 1,93 au bout de cinq mois.

Certains auteurs ont admis qu'il suffisait d'ajouter les graisses végétales aux graisses animales (avec évidemment un total lipidique non augmenté) pour que la cholestérolémie s'abaisse. Les graisses insaturées seraient capables de contrebalancer l'action hypercholestérolémiante des graisses animales (de GENNES) mais dans des proportions qui restent à préciser. Car les expériences de L. de GENNES ont bien démontré que l'adjonction d'huile insaturée à un régime normal reste sans effets. Ce n'est que lorsque les graisses animales sont remplacées par les graisses végétales insaturées que l'on voit un résultat survenir. La suppression des graisses animales, leur remplacement par les graisses végétales, huile de maïs surtout, entraîne une baisse du cholestérol de 60 p.100, une baisse des bêta-lipoprotéines de 60 p.100, une baisse des phospholipides de 80 p.100 ; cette expérience faite par SALT sur des enfants diabétiques a montré en outre une réduction des besoins en insuline.

On peut se demander comment ces huiles vé-

gétales agissent sur le métabolisme lipidique. L'effet hypocholestérolémiant se trouve avec les huiles de cacahuète, d'olive, de graine de coton, de sésame, maïs, tournesol, mais aussi baleine et sardine : leurs caractères communs est surtout leur richesse en acides gras mono- et polysaturés. LE BRETON et FERRET ont montré que les acides de la famille de l'acide linoléique, le seul indispensable, existent dans les acides poly-insaturés, mais tous les acides poly-insaturés ne sont pas indispensables. Et les différences entre huiles végétales et huiles animales sont difficiles à préciser. Peut-être la longueur des chaînes grasses intervient-elle ; les acides gras à courte chaîne seraient hypercholestérolémiants (AHRENS), la chaîne courte étant celle inférieure à C 16 : c'est le cas du beurre. Autre facteur possible, la présence d'acides gras essentiels caractérisés par la position de la première double liaison par rapport au CH_3 ; seuls les végétaux seraient capables d'introduire une ou deux doubles liaisons avant celle située en 9 10 par rapport au CH_3 ; mais l'opinion actuelle attache davantage d'importance au nombre des doubles liaisons et à l'insaturation des acides gras, véritables inhibiteurs de la synthèse du cholestérol.

D'autres facteurs enfin interviendraient : obésité, sédentarité et stress, invoqués déjà dans l'angor, dans l'hypertension ; le terrain est certainement un élément favorisant, et à régime égal, toutes les cholestérolémies sont loin d'être identiques, nous l'avons vu, et l'apparition d'athéromes est bien variable, toutes conditions étant égales d'ailleurs.

Il est évident que dans l'athérosclérose, les facteurs étiopathogéniques sont multiples, et parmi eux, l'alimentation, qui

agit sur les fonctions organiques par des moyens si divers ne peut demeurer indifférente. Par alimentation, nous entendons à la fois l'apport par le régime, et les fonctions de nutrition, d'utilisation, d'assimilation et d'élimination.

L'adjonction d'huiles végétales est inopérante, par contre le remplacement des graisses animales par les graisses végétales paraît justifié, sur la base des actuelles données biochimiques, expérimentales, anatomocliniques, dans la prévention et le traitement de ce syndrome protéiforme que l'on appelle athérosclérose...

- V -

CONCLUSIONS

:-

I - En dehors de leur meilleure connaissance, il est indéniable que les manifestations anatomocliniques de l'athérosclérose augmentent de fréquence ces dernières années, ce qui pose des problèmes multiples, individuels, sociaux, économiques même. En même temps que la multiplication des cas cliniques, les progrès réalisés dans les examens biochimiques ont permis de mieux connaître les divers aspects de cette affection.

II - On a longtemps pensé que l'athérosclérose était une forme inéluctable de la sénescence ; mais les études histopathologiques du système artériel, les déterminations biologiques effectuées chez les malades présentant les affections attribuées à l'athérosclérose, essentiellement l'angor, l'infarctus du myocarde, les coronarites, l'hypertension artérielle, et aussi le diabète mal équilibré, parfois le myxoedème, les xanthomatoses, toutes ces données ont permis de penser que si l'âge était un facteur favorisant, il n'était de loin pas le seul et direct responsable. Il devenait alors intéressant de rechercher d'éventuels facteurs exogènes impliqués dans la pathogénie de l'athérosclérose dont la prévention et le traitement étiologique pouvaient ainsi être envisagés.

III - Le facteur alimentaire a été rapidement mis en évidence, du fait du syndrome

biochimique de l'athérosclérose : fréquence de l'hypercholestérolémie, de l'hyperlipidémie, d'un déséquilibre des albumines sériques, perturbation des lipoprotéines surtout.

IV - Mais il devient vite apparent qu'on ne pouvait incriminer directement une alimentation riche en cholestérol. L'ingestion des graisses alimentaires, surtout animales, mais aussi la ration glucidique, permettent la synthèse du cholestérol et le dépôt lipidique au niveau des zones pariétales artérielles fragilisées.

V - Les recherches portent surtout, actuellement, sur les graisses animales, qui seraient plus hypercholestérolémiantes que les graisses végétales : il semble en effet possible d'abaisser la lipidémie non pas en ajoutant des graisses végétales insaturées, à longue chaîne au régime, mais en utilisant celles-ci à la place des graisses animales à courte chaîne. D'autres travaux sont nécessaires pour préciser ces hypothèses séduisantes et qui, si elles se confirmaient, pourraient agir utilement dans un vaste domaine de la pathologie humaine actuelle.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

--

J.L. et V. BEAUMONT, B. BOUMARD, J. LENEGRE
Athérosclérose et hyperlipémie primitives d'après huit observations.
Soc. Fr. Cardiol. 19 Janvier 1958
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
13 décembre 1957

L. et V. BEAUMONT, J. LENEGRE
Athérosclérose et hyperlipémies
Arch. Mal. Coeur LI P.812-832
Septembre 1958

Y. BOUVRAIN, R. TRICOT, P. MEUDIC
Facteurs lipotropes, métabolisme du
cholestérol et athérome
Presse Méd. LIX P.1437-1439
3 novembre 1951

C. BRIOT, J. CARLOTTI, Ph. LAUDAT
M.S. MOUKHTAR, J. BAILLET, L. de GENNES
M. Th. MAGNIN
Etude de l'action comparée d'une huile
de germe de maïs et du beurre dans la
dyslipidose expérimentale du Rat.
Presse Méd. LXVII P.543-545
21 Mars 1959

P. BROUSTET, J. MARTY
Genèse de l'athérosclérose, ses relations avec le cholestérol.
Concept. Act. Arthristisme
Vittel, juin 1954

J. de BRUX

Athérosclérose, maladie ou syndrome ?
(tentative de classification)

Presse Médicale LXVII P.813-816

22 avril 1959

L. de GENNES et collab.

Action des huiles alimentaires sur l'équilibre lipoprotidique chez l'homme.

Presse Médicale LXVIII P.1283-1287

2 juillet 1960

J. L. de GENNES

Problèmes biologiques posés par la genèse de l'athérome.

Revue du Prat. VIII P.2325 1958

R. FERON

Importance biologique des acides gras

Diétét. Nutr. IX page 69 1958

J. GOFMAN

Troubles métaboliques du transport des graisses. Leurs rapports avec l'hypertension et l'athérosclérose.

Concept. Act. Arthritisme

Centenaire de Vittel 1954

E.L. BRETON, S. FERRET

Quelques aspects actuels du problème des acides gras indispensables et essentiels.

Exposé Annuel biochim. Méd. P.135

1959

A. LEMAIRE, J. et J. LOEPER

Journées du Cholestérol et de la Nutrition - Septembre 1952

Tests humoraux. Lyse et précipitation

Concept. Act. Arthritisme

Vittel 1954

- A. LEMAIRE, J. COTTET, S. LEDERMANN
Le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine.
Presse Médicale LXIV P.II29-II32
20 juin 1956

Stabilité du cholestérol sérique et athérosclérose.
Ibid. LXVI P.I43I-I434
20 septembre 1958
- J. et J. LOEPER
Modifications chimiques du tissu artériel dans l'athérosclérose.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.
Paris, 4 juillet 1958
- M. MACHEBOEUF
Recherches sur les phosphoaminolipides et les stéroïdes du sérum et du plasma sanguins.
Bull. Soc. Chim. Biol.
XI P.268- I929
XIV P.II68 I932
- M. PASCAUD
Les phospholipides en biologie animale
Pathologie et Biologie VII P.I097
I959
- J. PIERI, M. WAHL
Etude critique des relations entre l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.
Effets biologiques et thérapeutiques d'un complexe d'acides aminés clarifiant le sérum.
Presse Médicale LXVII P.II8I-II83
13 juin 1959
- F. TAYEAU
Etat et rôle du cholestérol circulant
Ann. Biol. Clin. XV P.I77-I94 I957

L. TIXIER

Notions schématiques sur la signification du taux du cholestérol sanguin (cholestérolémie)

Les Nouvelles Thérapeutiques III

Page 3 1952

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction.....	15
II - Le syndrome anatomoclinique de l'athérosclérose humaine.....	22
III - Le syndrome biochimique de l'athérosclérose humaine	29
IV - Le facteur alimentaire	35
V - Conclusions	42
VI - Bibliographie	44

-:-

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

